

ЛЕЧЕНИЕ ОПУХОЛЕЙ СЕМЕЙСТВА САРКОМЫ ЮИНГА

О.А. Нисиченко, М.С. Кубиров, С.Н. Михайлова

ФГБУ «Российский онкологический научный центр им. Н.Н. Блохина», МЗ РФ г. Москва

Ключевые слова: саркома Юинга, химиотерапия, выживаемость

В настоящее время стандартом является комбинированный подход в лечении опухолей семейства саркомы Юинга. Полихимиотерапия, лучевая терапия, хирургическое лечение, а с недавнего времени использование таргетных препаратов являются залогом успешного лечения. Мы попытались отразить периоды становления химиотерапии в лечении опухолей семейства саркомы Юинга и зависимость выживаемости пациентов от применения различных подходов в терапии.

Саркома Юинга (СЮ) — это злокачественная опухоль костной ткани, состоящая из широких полей небольших округлых клеток без межклеточного вещества. Новообразование описано и выделено в самостоятельную нозологическую форму Джеймсом Юингом в 1921 г. [12]. Поскольку изначально автор предполагал, что опухоль развивается из клеток периваскулярного эндотелия, то назвал ее «диффузной эндотелиомой кости» и позже предложил обозначать как «эндотелиальную миелому кости» [29]. В 1990-х гг. в мировой литературе [6] появился термин «опухоли семейства саркомы Юинга» (ОССЮ). Эта группа включает:

- костную саркому Юинга (КСЮ);
- внескелетную саркому Юинга (ВССЮ);
- периферическую примитивную нейроэктодермальную опухоль кости (ПНЭО);
- злокачественную мелкоклеточную опухоль то-ракопульмональной зоны (опухоль Аскина).

Близкое родство этих новообразований подтверждается характерной генетической особенностью: наличием единой хромосомной транслокации t(11; 22)(q12; 24), повреждающей ген *EWS* [28], или ее варианта t(21; 22). Однако, по данным ряда авторов, несмотря на аналогичное происхождение опухолей и одинаковый подход к лечению, наблюдается различная степень их дифференцировки и различный прогноз. Так, для ПНЭО характерны более выраженная нейроэктодермальная дифференцировка и более агрессивное течение [1].

Саркома Юинга является редкой опухолью. Частота заболеваемости не превышает 0,6–3 на

1 000 000 населения [10–11]. По данным Grimer, частота выявления опухоли составляет 0,3 на 100 000 населения в год. В Великобритании показатели ниже — 0,11–0,12 на 100 000 населения, что составляет 65–75 случаев ежегодно [48].

Среди первичных опухолей костной ткани у детей и подростков саркома Юинга занимает второе место, уступая лишь остеосаркоме. Частота опухоли составляет 25–27% [5]. Пик заболеваемости наблюдается в 10–14 лет у мальчиков и в 5–9 лет у девочек [6]. Различия по половому признаку появляются после 13–14 лет. Мальчики болеют в 1,5–2 раза чаще [19].

До начала эры химиотерапии в лечении пациентов с опухолью семейства саркомы Юинга показатели пятилетней выживаемости оставались крайне низкими, менее 10%. Несмотря на попытки лучевой терапии, впервые предпринятые в 20-х гг. прошедшего столетия, больные умирали от отдаленных метастазов в течение первых двух лет после диагностики заболевания. В 70-х гг. начали использовать комплексный подход, включающий системную ХТ и локальное воздействие в виде облучения и/или хирургического вмешательства. Это увеличило общую 5-летнюю выживаемость до 60% при локализованной форме саркомы Юинга и до 20% при метастатических стадиях [6].

В настоящее время системная полихимиотерапия — это неотъемлемая часть лечения опухолей семейства саркомы Юинга (ОССЮ). Первые сообщения об использовании цитостатиков появились в начале 60-х гг. В 1962 г. Sutow и Sullivan [58] независимо друг от друга опубликовали данные об эффективности циклофосфана. В это же время Hustu [39] сообщил о хороших результатах использования комбинации циклофосфида и винкристина

Адрес для корреспонденции

О.А. Нисиченко

E-mail: nisichenko@gmail.com

с лучевой терапией. Эти работы легли в основу современной полихимиотерапии ОССЮ [19].

Лечение местнораспространенной саркомы Юинга

До середины 70-х гг. для лечения ОССЮ применяли в основном комбинацию винкристина, циклофосфида и актиномицина Д (схема VAC). При этом общая 5-летняя выживаемость пациентов составляла 45–50%. Добавление антрациклинового антибиотика доксорубина (схема VACD) достоверно увеличило 5-летнюю безрецидивную выживаемость (БРВ) с 24 до 60% [21]. В 1974 г. Rosen и соавторы сообщили о длительной выживаемости пациентов, получивших такое лечение в сочетании с лучевой терапией [55].

Первое межгрупповое исследование IESS-I, проведенное в США в 1973–1978 гг., показало, что 5-летняя безрецидивная выживаемость больных СЮ, получивших лечение по схеме VAC, составила 24%, при сочетании с крупнополым облучением легких она увеличилась до 44% и при добавлении доксорубина (VACD) достигла 60% [49]. В дальнейшем во многих клиниках последняя схема стала стандартом лечения СЮ.

Проведенное в 1978–1986 гг. в Великобритании первое национальное исследование саркомы Юинга ET-1 показало зависимость выживаемости больных от локализации опухоли. Общая 5-летняя выживаемость при поражении конечностей составила 52%, при поражении осевого скелета – 38%, при поражении костей таза – только 13%. В исследование включены 120 пациентов с локализованной формой СЮ, получивших лечение по схеме VACD [26].

В многоцентровом кооперированном исследовании CESS-81, проведенном в 1981–1985 гг. в Германии, выявлены и другие неблагоприятные прогностические факторы. Это объем опухоли более 100 см³ и низкая степень лечебного патоморфоза после индукционной ПХТ. В исследование были включены 93 больных СЮ, получивших ПХТ в режиме VACD. Общая 5-летняя выживаемость пациентов с опухолью менее 100 см³ составила 80%, при объеме более 100 см³ – только 31%. Аналогичные показатели получены и у больных, в опухолях которых находили соответственно менее или более 10% живых клеток [41]. Другие исследователи подтвердили эти данные и показали, что наличие некроза всей или большей части опухоли коррелирует с высокой 5-летней выживаемостью, достигающей 85–95% [53].

Исследование ES-79, проведенное в американском госпитале St. Jude в 1978–1986 гг., выявило зависимость выживаемости от протяженности опухолевого поражения. Авторы оценили результаты лечения 52 больных, получивших ПХТ в режиме VACD. Пятилетняя безрецидивная выживаемость при опухолях менее 8 см составила 82%, при больших размерах – 64% [37].

Анализ вышеприведенных исследований по ОССЮ позволил выделить следующие факторы прогноза:

1. Локализация первичной опухоли в костях осевого скелета (особенно в костях таза).
2. Размер первичной опухоли;
 - объем более 100 см³ (или 200 см³ в более поздних исследованиях);
 - протяженность поражения по длиннику кости более 8 см.
3. Наличие отдаленных метастазов.
4. Возраст старше 14 лет.
5. Повышенный уровень ЛДГ.
6. Низкая степень лечебного патоморфоза после индуктивной ПХТ.
7. Длительность времени до прогрессирования.

Неудовлетворительные результаты лечения больных из группы высокого риска способствовали разработке новых терапевтических подходов. Одним из них стало добавление в общепринятые схемы ифосфамида и этопозидов.

В исследовании CESS-86 [50], проведенном в 1986–1991 гг., циклофосфид в схеме VACD заменили на ифосфамид (схема VAIA). Сравнение с результатами CESS-81 [41] показало, что общая выживаемость больных из группы высокого риска повысилась с 31 до 52%, при этом выживаемость пациентов из группы стандартного риска практически не изменилась.

Проведенное в 1987–1993 гг. в Великобритании второе национальное исследование ET-2 [24] также изучало режим VAIA. Общая 5-летняя выживаемость при поражении конечностей составила 73%, при поражении костей аксиального скелета – 55%, при опухолях костей таза – 41%. Общая выживаемость всех пациентов достигла 62%, что лучше по сравнению с исследованием ET-1, где аналогичный показатель у больных, получивших лечение по схеме VACD, составил лишь 36% [26].

Важные результаты получены в двух рандомизированных исследованиях, проведенных онкологами Германии, Нидерландов, Австрии и Великобритании в рамках европейского межгруппового кооперированного исследования EICESS-92. Авторы показали аналогичную эффективность высокой дозы циклофосфида (1200 мг/м²) и ифосфамида в дозе 6000 мг/м² при местнораспространенной форме саркомы Юинга стандартного риска. Трехлетняя безрецидивная выживаемость больных, получивших лечение в режимах VACD и VAIA, составила 71 и 79% соответственно. В этом же исследовании отмечены хорошие результаты лечения пациентов из группы высокого риска, дополнительно получивших этопозид в режиме EVAIA [27].

Как известно, этопозид ингибирует топоизомеразу II и затрудняет восстановление опухолевой ДНК, поврежденной алкилирующими агентами.

ми [23]. Его добавление в схему лечения СЮ высокого риска способствует снижению частоты местных рецидивов на 15–17% [51]. Исследование Meyer [46], проведенное в 1987–1991 гг., продемонстрировало высокую эффективность комбинации ифосфамида и этопозиды у 29 больных СЮ. Частота полного и частичного клинических ответов составила 96%. В 1988–1993 гг. исследователи из POG (Pediatric Oncology Group) и CCG (Children Oncology Group) показали статистически значимое преимущество комбинации ифосфамида и этопозиды у 398 больных локализованной СЮ. Пятилетняя безрецидивная выживаемость после лечения в режиме VACD составила 54%, в режиме VACD + IE – 69% [36].

В то же время некоторые исследователи [18] не выявили преимуществ данной комбинации. Возможно, из-за добавления ифосфамида и этопозиды лишь на этапе консолидирующей ПХТ. Так, в исследованиях REN-1 и REN-2 [17, 18], проведенных в итальянском институте ортопедии Rizzoli в 1988–1991 гг., 5-летняя безрецидивная выживаемость больных, получивших VACD и VACD + IE в адьювантном режиме, была аналогичной и составила соответственно 51 и 49%. Однако в исследовании REN-3, проведенном в 1991–1997 гг., ифосфамид назначали в неоадьювантном режиме. При этом 5-летняя безрецидивная выживаемость достигла 71%, увеличилась частота лечебного патоморфоза высокой степени [16].

Таким образом, проведенные исследования показали, что при местнораспространенных формах ОССЮ эффективны режимы, включающие по меньшей мере три из нижеперечисленных цитостатиков: ифосфамид и/или циклофосфамид, этопозид, доксорубин и винкристин, назначенных одновременно (VAI, VAIA, VACD, VIDE) или в альтернирующем режиме (VAC/IE).

В ряде исследований обнаружена четкая зависимость противоопухолевого эффекта от дозы цитостатика, что послужило толчком к интенсификации химиотерапии [6, 42, 45]. В исследовании EW-92 [45], проведенном в 1992–1996 гг. в St. Jude children research hospital, сравнили эффективность высоких и стандартных доз циклофосфана у больных местнораспространенной формой СЮ. В обеих группах дозы ифосфамида были увеличены в 1,4 раза, доксорубин – в 3 раза, что повысило общую 3-летнюю выживаемость до 90%. При этом доза циклофосфамида не повлияла на результаты лечения. В обеих группах общая 3-летняя выживаемость составила 90%, безрецидивная выживаемость – 78%. Отмечена высокая токсичность лечения. Только 63% больных завершили консолидирующую терапию. У 8% пациентов возникли вторые опухоли (острый миелобластный лейкоз). В работе Womer и соавторов [54] изучен эффект сокращения интервалов между курсами химиотерапии и показано, что вве-

дение цитостатиков каждые две недели увеличивает частоту объективных ответов до 76% (при стандартных интервалах – 65%). В исследовании POG-9354/CCG-7942 [35] интенсификация альтернирующих курсов химиотерапии по схеме VAC/IE существенно не повлияла на результаты лечения, однако способствовала развитию лекарственно-ассоциированных вторых опухолей у 4% больных. При 48-недельном введении стандартных доз цитостатиков 5-летняя безрецидивная выживаемость составила 71%, при 30-недельном курсе с интенсификацией доз – 78%. В десятилетнем исследовании, проведенном в Memorial Sloan-Kettering Cancer Centre, изучена интенсифицированная ПХТ в сокращенном режиме. В протокол Р6 включены 44 больных ОССЮ с объемом внекостного компонента более 100 см³. В альтернирующем режиме проведено 7 курсов лечения следующими препаратами: винкристин (2 мг/м²/курс); доксорубин (75 мг/м²/курс); циклофосфамид (4200 мг/м²/курс); ифосфамид (9000 мг/м²/курс) и этопозид (500 мг/м²/курс). Безрецидивная 4-летняя выживаемость больных локализованной СЮ составила 81% [42].

Исследования новых цитостатиков (доксорубин), комбинации ифосфамида с этопозидом [36] и интенсифицированных режимов лечения [25] показали влияние системной ХТ на локальный контроль опухоли и позволили увеличить количество органосохраняющих операций [20].

Однако результаты лечения больных локализованными неоперабельными ОССЮ до сих пор остаются неудовлетворительными. Безрецидивная 5-летняя выживаемость составляет около 30%, наблюдается высокая частота локальных и метастатических рецидивов [6], что требует дальнейшего совершенствования схем ПХТ.

Лечение метастатической формы саркомы Юинга

По данным литературы [6, 52], при первичной диагностике 20–25% больных ОССЮ имеют отдаленные метастазы. Лечение таких пациентов принципиально не отличается от терапии больных местнораспространенной формой СЮ, однако его эффективность существенно ниже. Несмотря на интенсифицированные режимы ПХТ и их сочетание с методами местного контроля, более 70% пациентов с метастазами умирают в течение 5 лет после установления диагноза [52]. У многих больных диссеминированной СЮ рецидив или прогрессирование болезни наблюдаются во время или вскоре после окончания стандартной ХТ, используемой при локализованной форме заболевания [30, 42, 52, 56].

В исследованиях IESS-I и IESS-II, проведенных в 1975–1983 гг., 5-летняя безрецидивная выживаемость больных диссеминированной формой СЮ, получивших лечение в режиме VACD, составила 30% [22]. В исследовании ET-1, проведенном в

1978–1986 гг., аналогичный показатель у больных метастатической СЮ, получивших режим VACD, составил всего 9% [26]. Ю.А. Пунанов [9] сообщает о крайне низкой общей 5-летней выживаемости больных диссеминированной СЮ, получивших лучевую терапию и полихимиотерапию с включением винкристина, доксорубина, циклофосфамида, метотрексата и блеомицина, — всего 3,4%. В исследовании В.Н. Хмелевской [15], результаты которого опубликованы в 2002 г., для системного лечения использовали винкрестин, доксорубин и циклофосфамид. Автор показала преимущества лучевой терапии (ЛТ) крупными фракциями, когда общая 5-летняя выживаемость достигла 13,6% (при стандартном облучении — 4,7%).

Данные об эффективности монотерапии ифосфамидом и замены циклофосфана на ифосфамид также неоднозначны. В исследовании ET-2, проведенном в 1987–1993 гг., циклофосфамид был заменен на ифосфамид, что повысило 5-летнюю безрецидивную выживаемость больных метастатической формой СЮ, получивших режим VAIA, до 23%. При использовании режима VACD выживаемость была всего 9% [26]. Однако исследование POG-CCG, выполненное в 1988–1992 гг., не выявило существенного улучшения выживаемости больных диссеминированной формой СЮ, получивших комбинацию ифосфамид/этопозид. Бессобытийная 8-летняя выживаемость после лечения в режиме VACD составила 32%, в альтернирующем режиме VACD/IE — 29% [47].

Эффективность интенсифицированных режимов ПХТ у больных диссеминированной формой СЮ была параллельно изучена еще в нескольких исследованиях. Так, Kolb и соавторы [42] оценили результаты лечения 24 больных метастатической СЮ (6 пациентов с изолированными метастазами в легкие и 18 — с комбинированными метастазами), получивших по протоколу P6 интенсифицированные режимы ПХТ в 1991–2001 гг. Бессобытийная 4-летняя выживаемость составила 12%, четверо (17%) умерли от токсических осложнений ПХТ. В клинике St. Jude children research hospital в 1991–1996 гг. проведено исследование EW-92, оценившее результаты лечения 19 больных метастатической СЮ. Бессобытийная 5-летняя выживаемость составила 27% [45].

По данным литературы, выживаемость больных метастатической формой СЮ зависит от локализации метастазов. Поражение костей и костного мозга оказывает более негативное влияние, чем метастатическое поражение легких. В исследовании EICESS, выполненном в 1992–1999 гг., общая 5-летняя выживаемость 171 больного после лечения в режиме EVAIA составила 27%, при изолированном поражении легких — 34%, при метастатическом поражении костного мозга или скелета — 28%, при

сочетанных метастазах в легких и костях скелета — всего 14%. У пациентов с метастазами в легких, получивших ПХТ и крупнопольное облучение легких, безрецидивная 5-летняя выживаемость составила 40% [52]. В 1998–2005 гг. в США проведено исследование POG 9457, включившее 110 больных метастатической формой СЮ. У 39 (35%) пациентов было изолированное поражение легких, у 16 (15%) — сочетанные метастазы, у 14 (13%) — изолированные метастазы в кости, у 8 (7%) — изолированное поражение костного мозга и у 33 (30%) — метастазы других локализаций. Все пациенты получили лечение в сверхинтенсивном режиме: два курса индукционной терапии VAC и три IE, на этапе консолидации — три курса VAC с уменьшением доз и два курса IE, а также три курса ПХТ по схеме винкрестин + этопозид + циклофосфан. После каждого курса ПХТ пациентам вводили Г-КСФ. Общая 2-летняя выживаемость всех больных составила 46%, больных с изолированным поражением легких — 49%, пациентов с метастазами других локализаций — 44%. Показатели бессобытийной 2-летней выживаемости составили соответственно 24, 31 и 20% [20].

Одним из последних исследований эффективности лечения ОССЮ является протокол EUROEWING-99 (1999–2005 гг.), результаты которого публикуются в настоящее время. В исследование включены пациенты, получившие на этапе индукции 6 курсов ПХТ, включавшей винкрестин 1,5 мг/м², 1-й день; доксорубин 20 мг/м², 1–3-й день; ифосфамид 3 г/м², 1–3-й день и этопозид 150 мг/м², 1–3-й день (VIDE). После местного лечения всем проведен 1 курс консолидирующей терапии по схеме VAI. Согласно предполагаемому прогнозу заболевания, составленному на основе прогностических факторов (см. таблицу), всех пациентов разделили на три группы.

Таблица. Оценка факторов прогноза СЮ

Фактор прогноза	Показатель	Балл
Возраст	≤14 лет	0
	>14 лет	1
Метастазы в кости	Нет	0
	Единичный	1
	2–5	1,5
	>5	1,5
Метастазы в костный мозг	Нет	0
	Есть	1
Объем первичной опухоли	<200 мл	0
	>200 мл	1,5
Метастазы в легкие	Нет	0
	Есть	1

В группу стандартного риска вошли больные, у которых сумма баллов была менее 3, в группу высокого риска — от 3 до 5 и в группу ультравысокого риска — более 5. На этапе консолидации лечение проводили в зависимости от предполагаемого про-

гноза. Больные со стандартным риском получили 7 курсов по схеме VAI (винкристин, дактиномицин, ифосфамид) или VAC (винкристин, дактиномицин, циклофосфамид). Пациенты с высоким риском — 7 курсов по схеме VAI или ВХТ (бусульфан и мелфалан) с последующей трансплантацией аутологичных стволовых клеток. Больным с ультравысоким риском проводили лечение по схеме ВХТ (мелфалан + этопозид или мелфалан + бусульфан). Впервые результаты исследования опубликованы в 2003 г. [56]. Представлена предварительная оценка 30 пациентов, у 24 из них непосредственная эффективность лечения (полный и частичный эффекты) составила 88%. Авторы отмечают хорошую степень патоморфоза (некроз более 90%) у 7 из 8 пациентов, получивших хирургическое лечение. В более поздней публикации Ladenstein и соавторов [44], представленной в 2010 г., проанализированы результаты лечения 281 больного диссеминированной СЮ, средний возраст которых составил 16 лет (от 4 мес до 49 лет), средний срок наблюдения — 3,8 года. Трехлетняя бессобытийная выживаемость составила 27%, общая — 34%. Трехлетняя ожидаемая безрецидивная выживаемость 46 детей младше 14 лет составила 45% от начала ВХТ. Трехлетняя бессобытийная выживаемость больных со стандартным риском — 40%, с высоким риском — 25% и с ультравысоким риском — только 8%.

Таким образом, практически все проведенные исследования показали неудовлетворительные результаты лечения больных метастатической формой СЮ. Несмотря на интенсифицированную ПХТ, безрецидивная 5-летняя выживаемость не превысила 30% [20, 22, 26, 42, 47, 52, 56]. Это способствовало разработке новых терапевтических подходов, одним из которых стала высокодозная ПХТ на этапе консолидации с последующей трансплантацией гемопоэтических стволовых клеток.

Лечение саркомы Юинга с помощью высокодозной ПХТ с трансплантацией гемопоэтических стволовых клеток

Несмотря на интенсификацию ПХТ, результаты лечения детей с прогностически неблагоприятными формами СЮ (неоперабельные, метастатические, рецидивирующие, резистентные к лечению) остаются неудовлетворительными. Общая 5-летняя выживаемость больных местнораспространенной формой СЮ костей таза составляет 40%, при метастатических формах этот показатель не превышает 30% [20, 22, 26, 42, 47, 52, 56]. Поиски эффективных программ лечения привели к высокодозной ПХТ на этапе консолидации. Ее начали использовать вместе с облучением всего тела и последующей аутологичной трансплантацией костного мозга или гемопоэтических стволовых клеток. Предполагалось, что такой метод может стать альтернативой цикловой интенсифицированной ПХТ.

Проведенные исследования показали, что высокодозная ХТ увеличила медиану периода без прогрессирования заболевания до 50–60 мес [30]. Kushner и Meyers [43] в своих работах сформулировали показания к высокодозной ХТ у больных СЮ:

1. Неоперабельные опухоли (СЮ костей черепа, позвонков, костей таза).
2. Стадия диссеминации опухоли.
3. Низкая степень лечебного патоморфоза после индуктивной ПХТ.
4. Невозможность радикального хирургического вмешательства.

Первую попытку высокодозной ХТ при ОССЮ предприняли Goldie и Coldman в 1979 г. Авторы предложили математическую модель высокодозной ПХТ [33]. В это же время Frei и Canellos [32] описали феномен «доза-эффект», полученный в опытах *in vitro* на культурах опухолевых клеток человека. В эксперименте двукратное увеличение дозы циклофосфана привело к десятикратному усилению противоопухолевого эффекта, а уменьшение дозы на 20% способствовало сокращению эффекта на 40%.

Первые попытки высокодозной ХТ на этапе консолидации показали выраженный положительный эффект и увеличили безрецидивную 5-летнюю выживаемость пациентов с неблагоприятным прогнозом с 0 до 15–20% [32]. Однако такая терапия сопровождалась высокой летальностью и гематологической токсичностью в виде длительной и часто необратимой аплазии костного мозга.

Трансплантация костного мозга позволила восстанавливать популяцию стволовых и полипотентных клеток и создала условия для дальнейшей интенсификации ХТ. Поиски эффективных и малотоксичных режимов высокодозной ХТ шли параллельно с совершенствованием методов трансплантации клеток-предшественников кроветворения. Как известно, костный мозг является одним из источников клеток-предшественников гемопоэза (КПГ). Их получают посредством множественных пункций костей таза. Считается, что эксфузия костного мозга достаточно безопасна и обычно проходит без осложнений. Однако существуют недостатки этой манипуляции:

- необходимость общего наркоза;
- при метастатическом или лучевом поражении костей таза невозможно получить достаточное количество клеток-предшественников;
- задержка сроков восстановления гемопоэза после трансплантации.

Другим источником клеток-предшественников гемопоэза является периферическая кровь. Еще в 1909 г. русский ученый А. Максимов обнаружил, что фракция лимфоцитов периферической крови содержит клетки, способные к самообновлению, дифференцировке и делению [7]. В это же время в опытах *in vitro* и *in vivo* показана способность клеток-

предшественников, полученных из периферической крови, восстанавливать гемопоэз у животных, облеченных в смертельной дозе [38].

Сам термин «стволовые клетки периферической крови» (ПСК) впервые использовали в 1962 г. Goodman и Hodson [34]. По мнению Johnson и Roberts [40], использование таких клеток — это альтернатива трансплантации костного мозга у детей. В настоящее время сбор ПСК стал рутинной процедурой. Раньше в педиатрической практике существовали проблемы, обусловленные малым объемом циркулирующей крови, высоким риском гиповолемических осложнений и необходимостью заполнять экстракорпоральный контур донорскими эритроцитами. В настоящее время эти сложности успешно преодолены [1].

Применение стволовых клеток периферической крови дает ряд преимуществ перед клетками-предшественниками костного мозга:

- забор ПСК не требует общей анестезии и операционного блока;
- забор ПСК можно проводить у больных, которым противопоказана эксфузия костного мозга, например, после облучения костей таза;
- забор ПСК может быть многократным, что позволяет получать практически неограниченное количество гемопоэтических стволовых клеток;
- восстановление гемопоэза сокращается на 7–9 дней;
- значительно ниже частота инфекционных осложнений, что в свою очередь способствует более безопасному проведению ВХТ;
- использование ПСК снижает контаминацию опухолевыми клетками.

Появление колониестимулирующих факторов (КСФ) способствовало усовершенствованию методики сепарации ПСК. Мобилизация ПСК только с помощью КСФ или вместе с системной ХТ позволяет в 370 раз увеличить количество CD-34⁺ и достоверно улучшить качество материала. Несмотря на отсутствие рандомизированных исследований, комбинация ХТ+Г-КСФ признана большинством авторов более эффективной, чем раздельное назначение ХТ и/или КСФ, и хорошо себя зарекомендовала, по мнению Г.Л. Менткевича и Н.Н. Субботиной, в лечении быстро прогрессирующих опухолей [13].

Одно из последних многоцентровых исследований — EUROEWING99. Первые предварительные результаты работы опубликованы в 2006 г. и отражают эффекты лечения 192 больных СЮ высокого риска, которые на этапе консолидации получили ВХТ с последующей аутоТПСК. В полном объеме программу лечения выполнил лишь 141 пациент. ВХТ препаратами бусульфан + мелфалан проведена 84 больным. Двухлетняя общая выживаемость составила 30% [44]. Окончательные результаты лечения

328 больных ОССЮ крайне высокого риска впервые озвучены на конференции ЕВМТ в 2008 г. Индуктивный курс ПХТ в полном объеме получили 88% пациентов. Всю программу лечения, включающую ВХТ препаратами бусульфан + мелфалан, выполнили 46 пациентов в возрасте до 14 лет. Трехлетняя бессобытийная выживаемость в данной группе составила 46%, у больных старше 14 лет — только 23%. Исследование EUROEWING99 позволило выделить факторы благоприятного прогноза ОССЮ:

- возраст менее 14 лет ($p=0,0069$);
- изолированное метастатическое поражение костного мозга ($p=0,0057$);
- солитарное поражение скелета ($p=0,0043$);
- объем первичной опухоли менее 200 см³ ($p=0,0004$).

Следует отметить, что все исследования эффективности ВХТ у больных ОССЮ нерандомизированные, а группы больных — неоднородные. Крайне высокая токсичность ВХТ позволяет использовать ее только в специализированных учреждениях [4].

Местное лечение саркомы Юинга

Локальное воздействие является важным этапом лечения ОССЮ и включает лучевую терапию и/или хирургическое вмешательство. Несмотря на новые терапевтические подходы, частота местных рецидивов остается высокой и колеблется от 10 до 90% [38] в зависимости от объема опухоли, ее операбельности, вида и интенсивности лечения.

Основные аспекты хирургического лечения подробно описаны в работах Hosalkar, Dormans в 2007 г. [38] и в работе нашего соотечественника проф. Э.Р. Мусаева [8]. В настоящей статье мы решили подробно не останавливаться на данной проблеме, а посвятить ей отдельный литературный обзор, который будет опубликован позднее.

ОССЮ отличаются высокой радиочувствительностью, поэтому *лучевая терапия* по праву является важным компонентом комбинированного лечения в зависимости от локализации СЮ [3]. Облучение проводят в тех случаях, когда нет возможности хирургического вмешательства или после нерадикальной операции для снижения риска локального рецидива [2]. Основное условие эффективной ЛТ — правильное определение границ опухолевого поражения кости и мягких тканей. В настоящее время наиболее точным методом для оценки поля облучения является МРТ. В исследовании педиатрической онкологической группы (POG), проведенном в 1983–1988 гг., изучено влияние объема ЛТ на возникновение локального рецидива. Оценены результаты лечения 40 больных КСЮ, рандомизированных на 2 группы. У пациентов 1-й группы облучали только опухоль в границах, определенных до начала ПХТ, с отступами по 2 см. СОД составила 55,8 Гр. Во второй группе облучали всю кость,

пораженную опухолью, СОД составила 39,6 Гр, дополнительно облучали зону опухоли в дозе 16,2 Гр. Безрецидивная и бессобытийная выживаемости в обеих группах оказались аналогичными. В настоящее время облучают только зону распространения опухоли в границах, установленных при первичной диагностике, дополнительно по окружности захватывают и здоровые ткани на расстоянии не менее 2 см.

И.В. Глеков [2] сообщил об улучшении локального контроля опухоли после ЛТ в режиме гиперфракционирования. В последнее время режим гиперфракционирования используют при неоперабельных опухолях, в первую очередь костей таза, а также после нерадикального хирургического лечения, когда в крае резекции остаются клетки опухоли. При наличии клеток опухоли в крае резекции используют СОД 50,4 Гр, при видимой остаточной опухоли дозу увеличивают до 55,8 Гр. В тех случаях, когда остаточной опухоли нет, ЛТ не проводят.

При облучении необходимо учитывать анатомо-физиологические особенности детей: продолжающийся рост тканей, наличие ростковых зон в костях, различия радиочувствительности здоровых тканей и опухоли, быстрый рост опухоли. Игнорирование этих данных снижает эффективность лучевой терапии и ведет к тяжелым лучевым повреждениям [2].

Лечение метастатических ОССЮ — также сложная задача. В настоящее время облучают все видимые метастазы (СОД 30 Гр).

Перспективы лечения саркомы Юинга

Несмотря на многолетние исследования, результаты лечения ОССЮ остаются неудовлетворительными. В последнее время работы ведутся в новом направлении, базирующемся на биологии опухолевых клеток. Показано, что тканевые, клеточные и молекулярные маркеры конкретной опухоли тесно связаны со спецификой ее «биологического поведения» — основными свойствами опухоли, включающими неограниченную пролиферацию, активность неоангиогенеза, инвазию, метастазирование, способность к апоптозу, чувствительность к экзогенным и эндогенным регуляторам [31]. В работе И.В. Булычевой [1] отражена новая перспективная стратегия лечения ОССЮ, которая опирается на молекулярно-биологические особенности опухоли и состоит в непосредственном воздействии на определенные молекулы и процессы.

В связи с редкостью заболевания отсутствует возможность широких клинических исследований, направленных на улучшение результатов терапии лечения опухолей семейства саркомы Юинга, ткань которой обладает специфической транслокацией EWS/FLI1 (11:22), что открывает перспективы применения молекулярно направленной терапии [57].

Клетки СЮ обладают уникальной транслокацией, полученной в результате слияния N-терминала гена *EWS* на хромосоме 22 и C-терминала *ETS* (erythroblastosis virus-transforming sequence-1). И хотя возможны различные комбинации «экзон-интрон», наиболее часто встречаются слияния: 7-й экзон *EWS* и 6-й экзон *FLI-1* (у 51% пациентов) или 7-й экзон *EWS* и 5-й экзон *FLI-1* (27% пациентов).

Поскольку транслокация EWS/FLI1 встречается только в опухолевых клетках СЮ и отсутствует в неизмененных клетках, логическим шагом к развитию молекулярно направленной специфической терапии данной патологии является направленность препаратов на продуцируемый патологический белок, что подтвердили испытания на клеточных линиях мышей. Данный подход может открыть новый класс препаратов — ингибиторы по типу «белок-белок». По последним данным использования препарата УК-4-279 была продемонстрирована диссоциация РНК-хеликаз и EWS/FLI1, что привело к апоптозу в линиях клеток СЮ.

Исследование уникальных возможностей таргетных препаратов может существенно улучшить результаты лечения как СЮ, так и всех сарком в целом.

А.А. Феденко [14] показал, что, несмотря на использование множества различных комбинаций химиотерапии, в лечении СЮ уже достигнуто терапевтическое плато, и результаты терапии рецидивных и метастатических случаев заболевания до сих пор остаются крайне неудовлетворительными. Ингибиторы IGF1R доступны пока только в качестве клинических исследований, к препаратам данного ряда существует резистентность в ряде случаев, также в данный момент проходят испытания применения ингибиторов m-TOR и VEGF. В частности, для лечения СЮ пробуются такие препараты, как бевацизумаб, метформин, темсиролимул в сочетании с IMCA12 (ингибитор IGF1R), MK8669 (ингибитор m-TOR).

Подводя итоги нашей работы, стоит отметить, что пока что ни один из методов терапии пациентов с саркомой Юинга не показал качественного превосходства над другими. Применение различных комбинаций химиопрепаратов позволяет несколько сместить чашу весов в сторону увеличения общей и безрецидивной выживаемости, но риск появления рецидива заболевания остается крайне высоким, и в настоящий момент так и не выработана единая концепция лечения рецидивных форм саркомы Юинга, что делает возможным и необходимым дальнейшие углубленные исследования в этой области.

ЛИТЕРАТУРА

1. Булычева И. Современные критерии прогноза в диагностике первичных опухолей костей. 2013, гл. 7, с. 340.
2. Глеков И.В. Нетрадиционное фракционирование дозы при лучевой терапии солидных опухолей у детей. Автореферат дисс. д-ра мед. наук. М., 1999, 47 с.

3. Глеков И.В., Белова В.П., Григоренко В.А. Конформная терапия в детской онкологии. Онкопедиатрия. 2014, № 3, с. 43-44.
4. Долгополов И.С., Менткевич Г.Л. Современное состояние проблемы лечения детей с онкологическими заболеваниями с неблагоприятным прогнозом. Онкология. 2000, т. 2, № 3, с. 207-2011.
5. Дурнов Л.А., Голдобенко Г.В. Детская онкология. 2002, гл. 16, с. 370.
6. Иванова Н.М. Современные возможности и перспективы лечения детей с опухолями семейства саркомы Юинга. Дисс. д-ра мед. наук. М., 2008, 382 с.
7. Максимов А. Лимфоцит как общая стволовая клетка различных элементов крови в эмбриональном развитии и постфетальной жизни млекопитающих. *Folia Haematologica* 8. 1909, с. 125-134. На русском языке: *Cell Ther. Transplant*. 2009.
8. Мусаев Э.Р. Современные подходы к хирургическому лечению больных опухолями таза. Дисс. д-ра мед. наук. М., 2008, 220 с.
9. Пунанов Ю.А. Оптимизация лечебной тактики у детей с саркомой Юинга и костной ретикулосаркомой. Дисс. канд. мед. наук. Л., 1983, 241 с.
- 10-11. Семенова А.И. Саркома Юинга: характеристика заболевания, особенности диагностики, лечебная тактика. *Практическая онкология*. 2010, т. 11, № 1, с. 45.
12. Соловьев Ю.Н. Саркома Юинга. Вопросы онкологии. 2002, № 1, с. 7-16.
13. Субботина Н.Н. Режимы кондиционирования со сниженной интенсивностью при проведении аллогенной трансплантации гемопоэтических стволовых клеток в детской онкогематологии. Автореферат дисс. канд. мед. наук. М., 2010.
14. Феденко А.А. Таргетная терапия в лечении сарком мягких тканей. *Практическая онкология*. 2013, т. 14, № 2, с. 122-126.
15. Хмелевская В.Н. Оптимизация лучевой терапии в комбинированном лечении саркомы Юинга у детей и подростков. Дисс. д-ра мед. наук. Обнинск, 2002, 189 с.
16. Bacci G., Mercuri M., Longhi A. et al. Neoadjuvant chemotherapy for Ewing's tumour of bone: recent experience at the Rizzoli Orthopaedic Institute. *Eur. J. Cancer*. 2002, v. 38, p. 2243-2251.
17. Bacci G., Picci P., Ferrari S. et al. Neoadjuvant chemotherapy for Ewing's sarcoma of bone: no benefit observed after adding ifosfamide and etoposide to vincristine, actinomycin, cyclophosphamide, and doxorubicin in the maintenance phase - results of two sequential studies. *Cancer*. 1998, v. 82, p. 1174-1183.
18. Bacci G., Toni A., Avella M. et al. Long-term results in 144 localized Ewing's sarcoma patients treated with combined therapy. *Cancer*. 1989, v. 63, p. 1477-1486.
19. Bernstein M., Kovar H., Paulussen M. et al. Ewing's sarcoma family of tumors: current management. *The Oncol*. 2006, v. 11 (5), p. 503.
20. Bernstein M.L., Devidas M., Lafreniere D. et al. Intensive therapy with growth factor support for patients with Ewing tumor metastatic at diagnosis: Pediatric Oncology Group/Children's Cancer Group Phase II study 9457 - a report from the Children's Oncology Group. *J. Clin. Oncol*. 2006, v. 24, p. 152-159.
21. Burgert E.O., Nesbit M.E., Gamsey L.A. et al. Multimodal therapy for the management of nonpelvic, localized Ewing's sarcoma of bone: Intergroup Study IEES-II. *J. Clin. Oncol*. 1990, v. 8, p. 1514-1524.
22. Cangir A., Vietti T.J., Gehan E.A. et al. Ewing's sarcoma metastatic at diagnosis. Results and comparisons of two Intergroup Ewing's Sarcoma Studies. *Cancer*. 1990, v. 66, p. 887-893.
23. Clark P.I., Slevin M.L., Joel S.P. et al. A randomized trial of two etoposide schedules in small-cell lung cancer: The influence of pharmacokinetics on efficacy and toxicity. *J. Clin. Oncol*. 1994, v. 12, p. 1427-1435.
24. Craft A., Cotterill S., Malcolm A. et al. Ifosfamide-containing chemotherapy in Ewing's sarcoma: The second United Kingdom Children's Cancer Study Group and the Medical Research Council Ewing's Tumor Study. *J. Clin. Oncol*. 1998, v. 16, p. 3628-3633.
25. Craft AW1, Cotterill SJ, et al Long-term results from the first UKCCSG Ewing's Tumour Study (ET-1). United Kingdom Children's Cancer Study Group (UKCCSG) and the Medical Research Council Bone Sarcoma Working Party. *Eur J Cancer*. 1997, v. 33 (7) p. 1061-1069.
26. Craft A.W., Cotterill S.J., Bullimore J.A. et al. Long-term results from the first UKCCSG Ewing's tumor study (ET-1) II. *Eur. J. Cancer*. 1997, v. 33, p. 1061-1069.
27. Craft A.W., Paulussen M., Douglas C. et al. EICESS 92 - Early results of an international Ewings tumour study II. *Med. Pediatr. Oncol*. 2000, v. 35, p. 191 abstr.
28. Delattre O., Zucman J., Melot T. et al. The Ewing's family of tumors - a subgroup of small-round-cell tumors defined by specific chimeric transcripts. *New. Engl. J. Med*. 1994, v. 4, p. 294-299.
29. Ewing J. Diffuse endothelioma of bone *Proc. N.-Y. Path. Soc*. 1921, v. 21, p. 17.
30. Felgenhauer J., Hawkins D., Pendergrass T., Lindsley K., Conrad E.U., Misser J.S. Very intensive, short-term chemotherapy for children and adolescents with metastatic sarcomas. *Med. Pediatr. Oncol*. 2000, 34.
31. Ferreira C.G., Epping M., Kruyt F.A. et al. Apoptosis: target of cancer therapy. *Clin. Cancer Res*. 2002, v. 8, p. 2024-2034.
32. Frei E., Canellos G.P. Dose: a critical factor in cancer chemotherapy. *Am. J. Med*. 1979, v. 69, p. 585-594.
33. Goldie J.H., Coldman A.J. A mathematical model for relating the drug sensitivity of tumors to their spontaneous mutation rate. *Cancer Treat. Rep*. 1979, v. 63, p. 1727-1733.
34. Goodman J.W., Hodgson G.S. Evidence for stem cells in the peripheral blood of mice. *Blood*. 1962, v. 19, p. 702-714.
35. Granowetter L., Womer R., Devidas M., Krailo M., Wang C., Bernstein M., Marina N., Leavey P., Gebhardt M., Healey J., Shamberger R.C., Goorin A., Miser J., Meyer J., Arndt C.A., Sailer S., Marcus K., Perlman E., Dickman P., Grier H.E. Dose-intensified compared with standard chemotherapy for nonmetastatic Ewing sarcoma family of tumors: a Children's Oncology Group Study. *J. Clin. Oncol*. 2009, v. 20, 27 (15), p. 2536-2541.
36. Grier H.E., Krailo M.D., Tarbell N.J. et al. Addition of ifosfamide and etoposide to standard chemotherapy for Ewing's sarcoma and primitive neuroectodermal tumor of bone. *N. Engl. J. Med*. 2003, v. 348, No. 8, p. 694-701.
37. Hayes F.A., Thompson E.I., Meyer W.H. et al. Therapy for localized Ewing's sarcoma of bone. *J. Clin. Oncol*. 1989, v. 7, p. 208-213.
38. Hosalkar H.S., Dormans J.P. Surgical Management of Pelvic Sarcomas in Children. *J. Am. Acad. Orthop. Surg*. 2007, v. 15, 4, p. 408-424.
39. Hustu H.O., Holton H., James Jr. D. & Pinkel D. Treatment of Ewing's sarcoma with concurrent radiotherapy and chemotherapy. *Journal of Pediatrics*. 1968, v. 73, p. 249-251.
40. Johnson F.R., Roberts K.B. The growth and division of human small lymphocytes in tissue culture: an electron microscopic study. *J. Anat*. 1964, v. 98, p. 303-311.
41. Jurgens H., Exner U., Gadner H. et al. Multidisciplinary treatment of primary Ewing's sarcoma of bone: a 6-year experience of a European cooperative trial. *Cancer*. 1988, v. 61, p. 23-32.
42. Kolb E.A., Kushner B.H., Gorlick R. et al. Long-term event-free survival after intensive chemotherapy for Ewing's family of tumors in children and young adults. *J. Clin. Oncol*. 2003, v. 21, p. 3423-3430.

43. Kushner B.H., Meyers P.A., Gerald W.L., Healey J.H., La Quaglia M.P., Boland P., Wollner N., Casper E.S., Aledo A., Heller G., et al. Very-high-dose short-term chemotherapy for poor-risk peripheral primitive neuroectodermal tumors, including Ewing's sarcoma, in children and young adults. *J. Clin. Oncol.* 1995, v. 13 (11), p. 2796-2804.
44. Ladenstein R., Pötschger U., Le Deley M.C., Whelan J., Paulussen M., Oberlin O., van den Berg H., Dirksen U., Hjorth L., Michon J., Lewis I., Craft A., Jürgens H. Primary Disseminated Multifocal Ewing Sarcoma: Results of the Euro-EWING 99 Trial. *J. Clin. Oncol.* 2010, v. 28 (21), p. 3284-3291.
45. Marina N.M., Pappo A.S., Parham D.M. et al. Chemotherapy dose-intensification for pediatric patients with Ewing's family of tumors and desmoplastic small round cell tumor: A feasibility study at St. Jude Children's Research Hospital. *J. Clin. Oncol.* 1999, v. 17, p. 180-190.
46. Meyer W.H., Kun L., Marina N. et al. Ifosfamide plus etoposide in newly diagnosed Ewing's sarcoma of bone. *J. Clin. Oncol.* 1992, v. 10, p. 1737-1742.
47. Miser J.S., Krailo M.D., Tarbell N.J. et al. Treatment of metastatic Ewing's sarcoma or primitive neuroectodermal tumor of bone: evaluation of combination ifosfamide and etoposide – A children's Cancer Group and Pediatric Oncology Group study. *J. Clin. Oncol.* 2004, v. 22, p. 2873-2876.
48. National Cancer Intelligence Network, 2010, <http://www.ncin.org.uk>.
49. Nesbit Jr. M.E., Gelum E.A., Burgert Jr. E.O. et al. Multimodal therapy for the management of primary, nonmetastatic Ewing's sarcoma of bone: a long-term follow-up of the first intergroup study II. *J. Clin. Oncol.* 1990, v. 8, No. 10, p. 1664-1674.
50. Paulussen M., Ahrens S., Dunst J., Winkelmann W., Exner G., Kotz R. Localized Ewing Tumor of Bone: Final Results of the Cooperative Ewing's Sarcoma Study CESS 86. *Journal of Clinical Oncology.* 2001, v. 19, No. 6, p. 1818-1829.
51. Paulussen M., Craft A.W., Lewis I., Hackshaw A., Douglas C., Dunst J. et al. Results of the EICESS-92 Study: two randomized trials of Ewing's sarcoma treatment – cyclophosphamide compared with ifosfamide in standard-risk patients and assessment of benefit of etoposide added to standard treatment in high-risk patients. *J. Clin. Oncol.* 2008, v. 26 (27), p. 4385-4393.
52. Paulussen M., Ahrens S., Burdach S. et al. Primary metastatic (stage IV) Ewing tumor: Survival analysis of 171 patients from the EICESS studies. *Ann. Oncol.* 1998, v. 9, p. 275-281.
53. Picci P., Bohling T., Bacci G. et al. Chemotherapy induced tumor necrosis as a prognostic factor in localized Ewing's sarcoma of the extremities. *J. Clin. Oncol.* 2001, v. 15, p. 1553.
54. Womer R.B., West D.C., Krailo M.D., Dickman P.S. Randomized comparison of every-two-week v. every-three-week chemotherapy in Ewing sarcoma family tumors (ESFT). *Journal of Clinical Oncology.* 2008, ASCO Annual Meeting Proceedings (Post-Meeting Edition), v. 26.
55. Rosen G., Wollner N. fan C. et al. Proceedings: disease-free survival in children with Ewing's sarcoma treated with radiation therapy and adjuvant four-drug sequential chemotherapy. *Cancer.* 1974, v. 33, p. 384-393.
56. Strauss S.J., Mc Tiernan A., Driver D., Hall-Craggs M., Sandison A., Cassoni A.M. et al. Single center experience of a new intensive induction therapy for Ewing's family of tumors: Feasibility, toxicity, and stem cell mobilization properties. *J. Clin. Oncol.* 2003, v. 21, p. 2974-2981.
57. Subbiah V., Anderson P. Targeted therapy of Ewing's sarcoma. *Sarcoma.* 2011, 686-985.
58. Sutow W.W., Sullivan M.P. Cyclophosphamide therapy in children with Ewing's sarcoma. *Cancer Chemother. Rep.* 1962, v. 23, p. 55-60.

Статья поступила 16.11.2015 г., принята к печати 18.11.2015 г.
Рекомендована к публикации А.А. Феденко

EWINGS SARCOMA TREATMENT

Nisichenko O.A., Kubirow M.S., Michailova S.N.

N.N. Blokhin Russian Cancer Research Center, Moscow, Russian Federation

Key words: Ewings sarcoma, chemotherapy, survival

Combined approach is a standard of treatment of Ewing sarcoma patients. Chemotherapy, radiotherapy, surgery and possible targeted therapy are the main steps of successful treatment. Evolution of chemotherapy is discussed in this literature review.